

# Axillary reverse mapping

Citation for published version (APA):

Beek, M. (2016). *Axillary reverse mapping: towards selective axillary surgery in breast cancer patients*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Datawyse / Universitaire Pers Maastricht.  
<https://doi.org/10.26481/dis.20161221mb>

**Document status and date:**

Published: 01/01/2016

**DOI:**

[10.26481/dis.20161221mb](https://doi.org/10.26481/dis.20161221mb)

**Document Version:**

Publisher's PDF, also known as Version of record

**Please check the document version of this publication:**

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

**General rights**

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

**Take down policy**

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.



# Chapter 10

**Summary, general discussion and  
future perspectives**



## Summary and general discussion

Axillary lymph node dissection (ALND) has been standard of care in axillary treatment of lymph node positive breast cancer patients for many decades. One of the most important reasons to critically re-evaluate the need for ALND was the postoperative morbidity associated with this procedure, especially upper extremity lymphedema.<sup>1-8</sup>

The basic question as to which mechanisms underlie the development of upper extremity lymphedema, as well as the development of surgical refinements of ALND in an effort to prevent this did not gain much attention until publications of Nos *et al.*, Thompson *et al.* and Klimberg in 2007, who introduced axillary reverse mapping (ARM).<sup>9-11</sup> This thesis includes a variety of clinical studies on ARM performed in our hospital.

Following a long-lasting period in which extensive axillary surgery was considered the gold standard for both diagnostic and therapeutic purposes, a major shift towards less invasive axillary lymph node surgery occurred over a period of approximately two decades. **Chapter 2** contains the results of a large population-based study. In this study we describe the patterns of care in the treatment of the axilla and evaluate the impact on daily clinical practice of several important scientific landmarks, including the introduction of the sentinel lymph node biopsy (SLNB) in 1998 and the publication of both the American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z0011 trial and the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) AMAROS trial.<sup>12,13</sup>

The SLNB was included in the Dutch national breast cancer treatment guideline in 1999.<sup>14,15</sup> Currently SLNB (the gold standard for clinically lymph node negative breast cancer patients) is carried out in more than 70% of all patients in the Netherlands. Consequently, the proportion of women undergoing primary ALND has decreased from 89% in 1993-1994 to 12% in 2013-2014.

The publication of the ACOSOG Z0011 trial in 2011 can be considered as a practice-changing event in the management of the axilla.<sup>12</sup> This trial randomised breast cancer patient with one to three positive sentinel lymph nodes (SLN) to axillary surgery or a wait and see policy. After a median follow up of 6.3 years there was no significant difference in overall and disease free survival between the two groups. Prior to the publication of the ACOSOG Z0011 trial only 8% of the patients with one to three positive lymph nodes treated with breast-conservation surgery (one of the main inclusion criteria of the ACOSOG Z0011 trial) were staged by SLNB only compared to 50% in the period 2013-2014. However, the ACOSOG Z0011 trial has been criticized for several reasons. First, the expected accrual of this trial was 1900 patients, but the actual recruitment was more than 50% lower (891 patients). Second, patients were recruited from 115 different participating centres and some 20% of the patients were lost to follow-up.<sup>16</sup> Third, the included patients had a rather low tumour burden; only

27% had additional metastases in lymph nodes removed by completion ALND, as compared to 40% in other large patient series.<sup>17</sup> Fourth, the rate of patients with micro-metastatic lymph node involvement was remarkably high and differed significantly between both treatment arms (44.8% in the SLNB only group and 37.5% in the ALND group,  $p < 0.05$ ). Fifth, patients treated with neoadjuvant chemotherapy (NAC) were excluded. Sixth, approximately 97% of all patients received some kind of adjuvant systemic treatment (chemotherapy and/or hormonal therapy) which is known to significantly reduce the risk of local and regional recurrence.<sup>18</sup> Finally, all patients received tangential field irradiation of the breast in the framework of breast-conserving therapy, which covers at least the lower part of the axilla.<sup>16,19,20</sup>

Recently, the AMAROS trial and the International Breast Cancer Study Group (IBCSG) 23-01 trial<sup>21</sup> have also challenged the need for completion ALND in patients with SLN metastases. The AMAROS trial showed that omitting completion ALND does not result in inferior overall- and disease free survival in cT1-2N0 breast cancer patients with one to two SLN metastases, compared to axillary radiotherapy. The IBCSG 23-01 trial showed that completion ALND can be safely omitted in SLN positive breast cancer patients with one or more micro-metastatic positive SLN's. Prior to the publication of the AMAROS trial in 2014, and possibly due to the early reports of the results at the annual meeting of the American Society of Clinical Oncology (ASCO) in 2013, we observed that completion ALND was also omitted in an increasing number of patients with one to three positive SLN's undergoing mastectomy. In 2013-2014 22% of these patients were staged by SLNB only (with addition of axillary radiotherapy), in comparison with the 6% prior to the publication. However, the AMAROS trial has also been criticized for several reasons. First, there were fewer axillary recurrences than predicted and therefore the trial was not sufficiently powered to address the primary endpoint, which was non-inferiority with respect to the risk of axillary recurrence at five years. Second, 40% of the patients could have been treated without completion ALND or axillary radiotherapy according to the results of the IBCSG 23-01 trial because of their N1mic (micrometastatic disease) or N1tc (isolated tumour cells) status.<sup>21</sup> Third, patients treated with NAC were excluded. Fourth, approximately 77% of all patients received some kind of adjuvant systemic treatment (chemotherapy and/or hormonal therapy). Finally, although the incidence of upper extremity lymphedema, identified by circumference measurement, was reported to be lower in the radiotherapy group. The quality of life however did not differ between the two groups.<sup>22</sup>

As stated above, around 2007 a new technique was introduced to map the upper extremity lymph nodes and lymphatics in the axilla: axillary reverse mapping (ARM).<sup>9-11</sup> The fundamental concept of the ARM procedure is based on the assumption that the upper extremity and the breast each have their own discrete pathways of lymphatic drainage in the axilla. In **chapter 3** we explained this new technique and reported the first results of a feasibility study. We showed that ARM

using blue dye is feasible with a visualization rate ranging from 86% to 94%. Of these patients, 46% had an indication for ALND based on a positive SLNB (SLN+ group) and the remaining 54% underwent primary ALND because of fine needle aspiration cytology (FNAC) proven axillary metastases (CPN+ group). In the first group all ARM lymph nodes were tumour-free, as compared to 22% in the latter group.<sup>23</sup>

Since the introduction of ARM using blue dye, various reports using different visualisation techniques have been published. **Chapter 4** provides an update regarding ARM in breast cancer patients. In current literature three visualisation techniques have been described; blue dye, radio-isotopes (Tc-99) and fluorescent imaging. If upper extremity lymphedema is caused by disruption of ARM lymphatics and/or removal of ARM lymph nodes, mapping the axilla using Tc-99 alone seems rather impractical because of invisibility of lymphatics. Visualisation using blue dye is preferable since it is easy to perform and inexpensive. However, by using blue dye, a “blue tattoo” will be left on the patients skin following subcutaneous injection, which disappears after a period of several weeks to more than a year. Visualisation using fluorescent imaging seems to result in high visualisation rates of both ARM lymph nodes and lymphatics. However, this technique requires the use of more expensive equipment and the experience is limited resulting in only three study groups have reported using this technique.<sup>24-26</sup> Furthermore, in SLN+ patients it is oncologically safe to preserve the ARM lymph nodes precluded that no convergence of the ARM lymph nodes and SLN is present. In CPN+ patients some studies have reported metastatic involvement of the ARM lymph nodes, casting doubt over the oncological safety of preserving ARM lymph nodes in this subgroup. A further refinement of selection of the CPN+ patients who may be candidate for sparing upper extremity lymph nodes and corresponding lymphatics by means of ARM is warranted in order not to compromise oncological safety.

In **chapter 5** we present the design for a multicentre randomized controlled trial to determine the clinical relevance and safety of selectively sparing upper-limb axillary lymph nodes and their corresponding lymphatics by means of ARM. The aim of the ARM trial is to determine the clinical utility of the ARM technique in identifying and sparing the upper limb-related axillary lymph nodes and its subsequent reduction of lymphedema of the upper limb. After determining the indication for a completion ALND, merely based on a positive SLN, patients will be randomly allocated to one of two groups: Level I-II ALND with preservation of the upper limb-related axillary lymph nodes (ARM-ALND) and a standard Level I-II ALND (standard-ALND). Patients with an indication for primary ALND, based on axillary metastases proven by pre-operative fine needle aspiration cytology (FNAC, CPN+ patients), can be included in the registration study to confirm the feasibility of the procedure and to allow further analysis.

The primary outcome of the ARM trial will be the occurrence of lymphedema in the upper limb. Lymphedema will be measured at 6, 12 and 24 months postoperatively, using three techniques: the water-displacement method, circumference measurement method and questionnaires. **Chapter 6** examines the reliability and the reproducibility of the “Inverse Water Volumetry apparatus” (IWV-apparatus) for the measurement of upper extremity volumes. This study demonstrated that the use of the IWV-apparatus for the measurement of repeated upper extremity volumes can be considered a reliable and reproducible method. There was no inter-observer variability and hardly any intra-observer and intra-subject variability. The intra class correlation coefficient defined as the ratio of the inter-subject component to the total variance reached the almost perfect value of 0.99 which is similar to the results reported in a study by Damstra *et al.*<sup>27</sup>

There is still an ongoing debate on the necessity of performing completion ALND in SLN+ patients. The ACOSOG Z0011 trial indicated that completion ALND could be avoided in cT1-2N0 breast cancer patients with one to three SLN metastases treated with breast-conserving therapy, including irradiation of the breast, as well as adjuvant systemic therapy. Furthermore the AMAROS trial indicated that completion ALND could be replaced by axillary radiotherapy in pT1-2 breast cancer patients with macrometastases found in the SLN. However, in selected breast cancer patients with a positive SLN a completion ALND may still be the treatment of choice, for instance for those in whom mastectomy is accompanied by direct reconstruction with a tissue expander or patients with high loads of residual axillary disease following NAC.<sup>28</sup>

**Chapter 7** includes a joined vision concerning the clinical utility of ARM in an era of changing perceptions concerning axillary surgery. The AMAROS trial has compared axillary radiotherapy with a standard-ALND.<sup>13</sup> The results of this study suggest that axillary radiotherapy is a safe treatment option causing less upper extremity lymphedema compared to standard-ALND. However axillary radiotherapy in breast cancer patients is not harmless and also carries its specific risks, such as shoulder problems and toxic effects to other organs. Selectively sparing upper-limb axillary lymph nodes and lymphatic drainage by means of ARM during ALND may have the potential to reduce the incidence of upper extremity lymphedema to much lower levels than the figures that are reported using the classical technique.

Primary ALND is still the treatment of choice in CPN+ patients.<sup>29-31</sup> Several studies reported on the incidence of metastatic involvement of the ARM lymph nodes ranging from 0% to 60% in CPN+ patients.<sup>9,32</sup> Further research is needed to select which of these patients are possible candidates to preserve these upper-limb axillary lymph nodes and their corresponding lymphatics by means of ARM.

In **chapter 8** we prospectively evaluated the incidence of metastatic involvement of ARM lymph nodes in CPN+ patients who underwent ALND following NAC (NAC+ group) compared to patients who underwent ALND without NAC (NAC- group). The study population included a consecutive series of 112 female breast cancer patients who received a primary ALND between October 2009 and November 2013. Metastatic involvement of the ARM-nodes was found in 13 of 79 patients (17%) in the NAC+ group compared to 7 of 19 patients (37%) in the NAC- group ( $P=0.048$ ). This result suggests that some CPN+ patients may be candidates for the ARM-procedure, provided that they are receiving NAC.

In **chapter 9** we retrospectively evaluated metastatic involvement of ARM lymph nodes in CPN+ patients who received NAC followed by primary ALND. Patients without residual axillary disease at breast MRI following NAC (64 patients) were compared with patients with residual axillary disease (34 patients). Presence of suspect axillary lymph nodes on pre- and post-NAC breast MRI was determined by two experienced breast radiologists and correlated to histopathological findings. This study showed that the proportion of patients with metastatic involvement of the ARM lymph nodes following NAC significantly differed between both groups; 8% (5/64) in the patients without radiological signs of residual axillary disease versus 29% (10/34) in the patients with residual disease ( $P=0.005$ ). Concluding that breast MRI post-NAC may be of use to identify CPN+ patients with a low risk of ARM lymph node metastases.

## Future perspectives: Towards personalised axillary treatment

The therapeutic effect of the ALND was believed to increase overall survival and to decrease axillary recurrence. In a meta-analysis published in 1999 of 3000 clinically lymph node negative breast cancer patients Orr showed that prophylactic ALND improved overall survival, ranging from 4% to 16%<sup>33</sup>. A limitation of this meta-analysis is that in the included time period none of the patients had been treated with adjuvant systemic therapy. This is in sharp contrast with the more frequent use of chemotherapy in current clinical practice. On the other hand, after 10 years of follow-up the European Organization for Research and Treatment of Cancer (EORTC) 22922/10925 trial also reported a (marginal significant) effect on overall survival in breast cancer patients treated by ALND and regional nodal irradiation.<sup>34</sup> Furthermore the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) B-04 trial and the NCIC Clinical Trials Group (CTG) MA.20 trial both reported a significantly lower regional recurrence rate after axillary treatment.<sup>17,35</sup> The NSABP B-04 trial reported after 25 years of follow-up a significantly lower regional recurrence rate, in clinically node negative breast cancer patients treated by radical mastectomy (mastectomy



with ALND) or mastectomy with postoperative radiation versus mastectomy only. The NCIC-CTG MA.20 trial showed in CPN+ patients or high-risk lymph node negative breast cancer patients that the addition of regional nodal irradiation to whole-breast irradiation reduced the rate of breast cancer recurrence. However, the use of systemic therapy (chemotherapy and/or hormonal therapy), which is currently administered more frequently and with increasing effectiveness has ameliorated survival rates in patients with breast cancer and is also known to substantially decrease local and regional recurrence rates.<sup>18</sup>

### Clinically node negative disease

Based on the low incidence of occult (macro)metastases in cT1-2N0 breast cancer patients treated with breast-conserving therapy the current Dutch BOOG 2013-08 trial randomises clinically node negative breast cancer patients undergoing breast-conserving therapy for lumpectomy with SLNB versus lumpectomy only. The results of this study will help to define if the SLNB can be safely omitted in clinically node negative breast cancer patients undergoing breast-conserving (Figure 10.1).

### Sentinel lymph node positive disease

Once a positive SLN is found clinicians are nowadays faced with several therapeutic options.

The International Breast Cancer Study Group (IBCSG) 23-01 trial has shown that completion ALND can be safely omitted in clinically node negative patients with one or more micrometastatic positive SLN(s) irrespective of whether breast-conserving therapy or mastectomy has been performed.<sup>21</sup>

Recently the results of the ACOSOG Z0011 trial showed that omitting completion ALND did not result in inferior overall- and disease free survival in cT1-2N0 breast cancer patients with one to three SLN micro- or even macro-metastases treated by breast-conserving therapy, which includes standard irradiation of the breast. Since most of these patients did also receive adjuvant systemic therapy, based on their tumour characteristics and SLN positive disease, systemic treatment is currently regarded as a prerequisite when omitting completion ALND is considered in this subgroup of patients.

The results of the AMAROS trial showed that for patients with pT1–2 primary breast cancer, without palpable lymphadenopathy, axillary irradiation is not inferior to standard-ALND in SLN+ patients with regard to overall- and disease free survival.<sup>13</sup>

Despite some possible limitations as addressed earlier in this discussion this international multicentre trial has delivered a major contribution to our current way of thinking about the management of the axilla in SLN+ patients and indicates that axillary radiotherapy is the preferred treatment option because of the lower risk of

upper extremity lymphedema. However, the forthcoming results of the ARM study may shed a new light on the role of additional axillary surgery in SLN+ patients.

Finally, there is an ongoing discussion if “any” axillary treatment in SLN+ patients treated with adjuvant systemic treatment is needed in case of administration of systemic therapy which is known to have major impact also on disease free survival.<sup>18,36,37</sup> Therefore, the UK POSNOC (POSitive Sentinel NODe: adjuvant therapy alone versus adjuvant therapy plus Clearance or axillary radiotherapy) trial and the BOOG 2013-07 trial (The value of completion axillary treatment (ALND or axillary radiotherapy) in SLN+ patients undergoing a mastectomy) will help to further define the role of any axillary treatment in patients with macrometastases found in the SLN. The UK POSNOC trial includes patients with unifocal or multifocal invasive breast cancer, largest primary lesion  $\leq 5$ cm and one or two macrometastases in the SLN(s) and the BOOG 2013-07 trial includes patients with unilateral invasive cT1-2N0 breast cancer treated with mastectomy, with limited SLN metastases (one micro- to three macrometastatic SLN(s)).

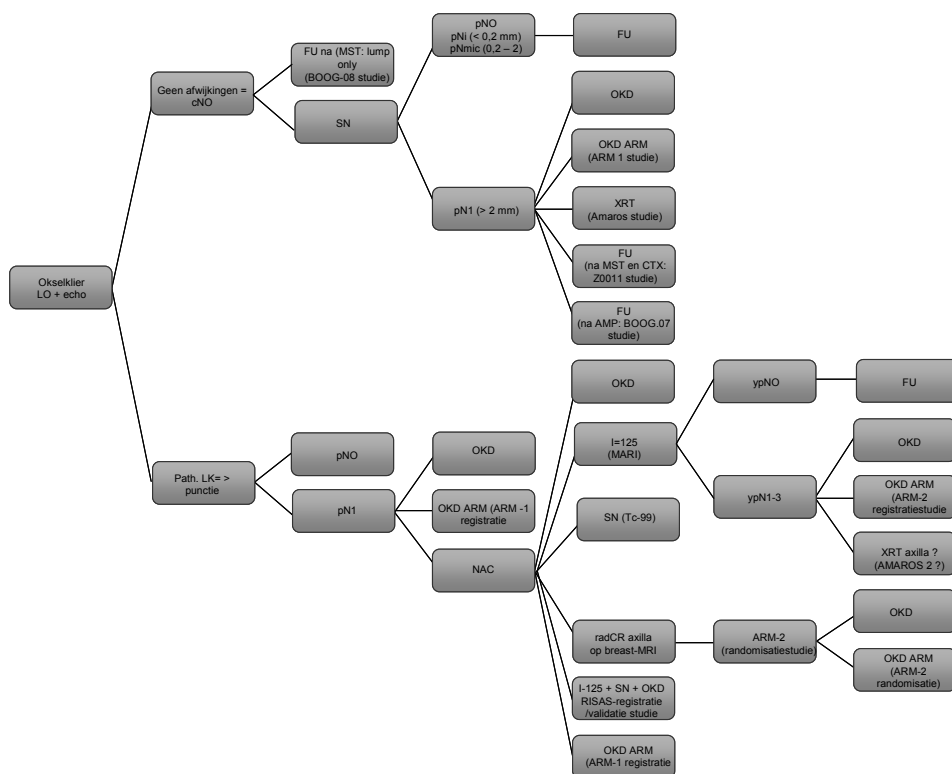
On the other hand, if the indication for systemic therapy is made before surgery, the administration of systemic therapy is increasingly shifting towards the neoadjuvant setting. This shift in treatment sequence has faced clinicians with the question as to when to perform a SLNB, i.e. before or after NAC in clinically node negative patients.<sup>38</sup>

Up to now, a completion ALND is still the gold standard in breast cancer patients with macrometastases found in the SLN prior to NAC, irrespective of the axillary response. On the other hand, in one out of three patients complete pathologic axillary response is achieved for breast cancer patients treated with NAC.<sup>39,40</sup> Therefore, in retrospect, standard performance of an ALND could be considered overtreatment in these patients. However, in patients in whom only partial or even no axillary response is observed following NAC, further axillary treatment is warranted. Therefore, a logical step seems to perform a SLNB following NAC in order to properly select patients with possible remnant axillary disease. However the clinical accuracy of a post-NAC SLNB is subject of discussion since a wide range of false negative rates have been reported (6-21%).<sup>39,41-45</sup>

Since the combination of axillary radiotherapy and axillary surgery (i.e. ALND) is notorious for its high risk of upper extremity lymphedema (46), axillary radiotherapy may be preferred over completion ALND in case of an absolute indication for postoperative radiotherapy. However there will always be patients in whom axillary surgery is preferred over axillary radiotherapy. For instance when mastectomy is accompanied by direct reconstruction with a tissue expander or patients with high loads of residual axillary disease following NAC.<sup>28</sup>

In conclusion, there are several therapeutic options for the treatment of the axilla in SLN+ patients; a completion ALND, a ALND-ARM (currently ARM trial), axillary radiotherapy (AMAROS trial) or a wait and see policy (ACOSOG Z0011 trial and BOOG-07 trial; Figure 10.1).

Further studies are needed to provide sufficient evidence for staging SLN+ patients with respect to concurrent neoadjuvant systemic therapy and ideally the ACOSOG Z0011 trial and AMAROS trial are repeated in post-NAC SLN+ patients to provide level 1 evidence for extending the therapeutic options; wait and see (ACOSOG Z0011) of axillary radiotherapy (AMAROS) in these selected group of patients.



**Figure 10.1** Axillary treatment 2016

## Clinically node positive disease

Currently, ALND is still the gold standard in CPN+ patients and most of these patients will also be treated with adjuvant systemic therapy.<sup>29-31</sup> As mentioned earlier, once the indication for systemic therapy is set, the timing of administration is increasingly shifted to neoadjuvant instead of adjuvant. Bearing in mind that up to 40% pathologic complete axillary response is achieved in lymph node positive disease, performing a SLNB post-NAC seems a logical step in order to properly select patients with possible

residual axillary disease. As mentioned earlier, the clinical accuracy of a post-NAC SLNB is subject of discussion since a wide range of false negative rates is reported (6-21%).<sup>39,41-45</sup> Recently, Donker *et al.* proposed using marking of a single axillary positive lymph node, in CPN+ patients, to guide as representative predictor of the remaining axillary node status following NAC. This procedure is also known as the MARI procedure (Marking Axillary lymph nodes with Radioactive Iodine seeds) and they reported a false negative ratio of 7%.<sup>47</sup> Nevertheless, complete pathologic axillary response in the MARI lymph node was seen in 30 patients and 5 of these 30 patients (17%) had residual tumour burden in the ALND. This indicates that in one out of every six patients, with a pathologic axillary response in the SLNB, we would still leave possible residual axillary involved lymph nodes behind. Recently, the ACOSOG Z1071 trial demonstrated that a decrease in false negative ratio of post-NAC SLNB can be achieved when three or four SLNs are removed (instead of one or two).<sup>48</sup> The latter may give rise to a random level I node picking when only 1 blue hot node is found by dual tracer technique.

When discussing the clinical impact of a false negative result of SLNB it is worth mentioning that residual axillary disease following NAC may have a different clinical impact as compared to a false-negative test result in untreated disease. In order to more accurately predict the residual axillary tumour burden after NAC a new concept will be subject of a new study, the RISAS procedure (Radioactive Iodine Seed localisation in the Axilla in CPN+ patients combined with SLNB following NAC). In this trial, CPN+ patients treated with NAC will undergo the RISAS procedure and in order to validate this concept, a simultaneous ALND will be carried out. If RISAS is proven to be accurate, completion ALND can be omitted if axillary pathologic axillary response is detected. The RISAS study will start in the beginning of 2016.

Currently, there is a trend towards replacement of ALND in CPN+ patients following NAC by axillary radiotherapy or even abandoning ALND. Clinical evidence for these options is lacking however and ideally the AMAROS trial would have to be repeated in CPN+ patients treated with NAC; the “AMAROS-2” trial.

Recently, the results of the ARM registration study showed that breast MRI post-NAC may help to select a subgroup of CPN+ patients in whom sparing of ARM lymph nodes during ALND can be considered, in a way to reduce the risk of postoperative morbidity (**chapter 9**). Further research, preferably again a randomized control trial, in CPN+ patients is needed to provide evidence whether preservation of ARM lymph nodes during ALND is safe with respect to regional disease control and as an effort to reduce morbidity.

In conclusion, ALND has lost its long standing monopoly in the treatment of SLN+ patients and CPN+ breast cancer patients. Axillary treatment options have increased from a “one size fits all” to a more personalised axillary treatment as demonstrated in Figure 10.1.

Several new studies will have to be designed in order to further elucidate their respective role in an effort to further de-escalate additional axillary interventions thereby reducing unnecessary morbidity however with preservation of our current achievements in regional disease control.

## References

- Schijven MP, Vingerhoets AJ, Rutten HJ, Nieuwenhuijzen GA, Roumen RM, van Bussel ME, et al. Comparison of morbidity between axillary lymph node dissection and sentinel node biopsy. *Eur J Surg Oncol.* 2003;29:341-50.
- Blanchard DK, Donohue JH, Reynolds C, Grant CS. Relapse and morbidity in patients undergoing sentinel lymph node biopsy alone or with axillary dissection for breast cancer. *Arch Surg.* 2003;138:482-7.
- Haid A, Koberle-Wuhrer R, Knauer M, Burtscher J, Fritzsche H, Peschina W, et al. Morbidity of breast cancer patients following complete axillary dissection or sentinel node biopsy only: a comparative evaluation. *Breast Cancer Res Treat.* 2002;73:31-6.
- Leidenius M, Leivonen M, Vironen J, von Smitten K. The consequences of long-time arm morbidity in node-negative breast cancer patients with sentinel node biopsy or axillary clearance. *J Surg Oncol.* 2005;92:23-31.
- Mansel RE, Fallowfield L, Kissin M, Goyal A, Newcombe RG, Dixon JM, et al. Randomized multicenter trial of sentinel node biopsy versus standard axillary treatment in operable breast cancer: the ALMANAC Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2006;98:599-609.
- Ronka R, von Smitten K, Tasmuth T, Leidenius M. One-year morbidity after sentinel node biopsy and breast surgery. *Breast.* 2005;14:28-36.
- Schrenk P, Rieger R, Shamiyeh A, Wayand W. Morbidity following sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection for patients with breast carcinoma. *Cancer.* 2000 Feb 1;88(3):608-14.
- Swenson KK, Nissen MJ, Ceronisky C, Swenson L, Lee MW, Tuttle TM. Comparison of side effects between sentinel lymph node and axillary lymph node dissection for breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:745-53.
- Nos C, Lesieur B, Clough KB, Lecuru F. Blue dye injection in the arm in order to conserve the lymphatic drainage of the arm in breast cancer patients requiring an axillary dissection. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2490-6.
- Thompson M, Korourian S, Henry-Tillman R, Adkins L, Mumford S, Westbrook KC, et al. Axillary reverse mapping (ARM): a new concept to identify and enhance lymphatic preservation. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:1890-5.
- Klimberg VS. A new concept toward the prevention of lymphedema: axillary reverse mapping. *J Surg Oncol.* 2008;97:563-4.
- Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, et al. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2011;305:569-75.
- Donker M, van Tienhoven G, Straver ME, Meijnen P, van de Velde CJ, Mansel RE, et al. Radiotherapy or surgery of the axilla after a positive sentinel node in breast cancer (EORTC 10981-22023 AMAROS): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1303-10.
- Roumen RM, Pijpers HJ, Thunnissen FB, Ruers TJ. [Summary of the guideline 'Sentinel node biopsy in breast cancer.' Dutch Work Group 'Sentinel Node Biopsy for Breast Cancer']. *Ned Tijdschr Geneesk.* 2000;144:1864-7.
- Ho VK, van der Heiden-van der Loo M, Rutgers EJ, van Diest PJ, Hobbelen MG, Tjan-Heijnen VC, et al. Implementation of sentinel node biopsy in breast cancer patients in the Netherlands. *Eur J Cancer.* 2008;44:683-91.
- Dodwell D, Goyal A. Axillary conservation in early breast cancer. *Br J Surg.* 2015;102:1297-9.
- Fisher B, Jeong JH, Anderson S, Bryant J, Fisher ER, Wolmark N. Twenty-five-year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 2002;347:567-75.
- van Laar C, van der Sangen MJ, Poortmans PM, Nieuwenhuijzen GA, Roukema JA, Roumen RM, et al. Local recurrence following breast-conserving treatment in women aged 40 years or younger: trends in risk and the impact on prognosis in a population-based cohort of 1143 patients. *Eur J Cancer.* 2013;49:3093-101.

19. Schlembach PJ, Buchholz TA, Ross MI, Kirsner SM, Salas GJ, Strom EA, et al. Relationship of sentinel and axillary level I-II lymph nodes to tangential fields used in breast irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2001;51:671-8.
20. Kuhn T PP. Zoo11 – Can We Really Abolish Axillary Dissection? *Breast Care* 2011;6:154-7.
21. Galimberti V, Cole BF, Zurrida S, Viale G, Luini A, Veronesi P, et al. Axillary dissection versus no axillary dissection in patients with sentinel-node micrometastases (IBCSG 23-01): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2013;14:297-305.
22. Boughey JC. How do the AMAROS trial results change practice? *Lancet Oncol.* 2014;15:1280-1.
23. Gobardhan PD, Wijsman JH, van Dalen T, Klompenhouwer EG, van der Schelling GP, Los J, et al. ARM: axillary reverse mapping - the need for selection of patients. *Eur J Surg Oncol.* 2012;38:657-61.
24. Sakurai T, Endo M, Shimizu K, Yoshimizu N, Nakajima K, Nosaka K, et al. Axillary reverse mapping using fluorescence imaging is useful for identifying the risk group of postoperative lymphedema in breast cancer patients undergoing sentinel node biopsies. *J Surg Oncol.* 2014;109:612-5.
25. Noguchi M, Noguchi M, Nakano Y, Ohno Y, Kosaka T. Axillary reverse mapping using a fluorescence imaging system in breast cancer. *J Surg Oncol.* 2012;105:229-34.
26. Ikeda K, Ogawa Y, Kajino C, Deguchi S, Kurihara S, Tashima T, et al. The influence of axillary reverse mapping related factors on lymphedema in breast cancer patients. *Eur J Surg Oncol.* 2014;40:818-23.
27. Damstra RJ, Glazenburg EJ, Hop WC. Validation of the inverse water volumetry method: A new gold standard for arm volume measurements. *Breast Cancer Res Treat.* 2006;99:267-73.
28. Gross E, Hannoun-Levi JM, Rouanet P, Houvenaeghel G, Teissier E, Ellis S, et al. [Evaluation of immediate breast reconstruction and radiotherapy: factors associated with complications]. *Cancer Radiother.* 2010;14:704-10.
29. NOABON. Landelijke richtlijn mammacarcinoom 2.0. [www.oncolinenl/mammacarcinoom](http://www.oncolinenl/mammacarcinoom).
30. Tausch C, Baeye A, Dietrich D, Vergin I, Heuer H, Heusler RH, et al. Can axillary reverse mapping avoid lymphedema in node positive breast cancer patients? *Eur J Surg Oncol.* 2013;39:880-6.
31. Noguchi M, Morioka E, Ohno Y, Noguchi M, Nakano Y, Kosaka T. The changing role of axillary lymph node dissection for breast cancer. *Breast Cancer.* 2013;20:41-6.
32. Noguchi M, Yokoi M, Nakano Y. Axillary reverse mapping with indocyanine fluorescence imaging in patients with breast cancer. *J Surg Oncol.* 2010;101:217-21.
33. Orr RK. The impact of prophylactic axillary node dissection on breast cancer survival--a Bayesian meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 1999;6:109-16.
34. Poortmans PM, Collette S, Kirkove C, Van Limbergen E, Budach V, Struikmans H, et al. Internal Mammary and Medial Supraclavicular Irradiation in Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:317-27.
35. Whelan TJ, Olivetto IA, Parulekar WR, Ackerman I, Chua BH, Nabid A, et al. Regional Nodal Irradiation in Early-Stage Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2015;373:307-16.
36. van den Hoven I, Voogd AC, Roumen RM. A Paradigm Shift in Axillary Breast Cancer Treatment; From "Treat All-Except," Toward "Treat None-Unless". *Clin Breast Cancer.* 2015;15:399-402.
37. Lopez Penha TR, van Roozendaal LM, Smidt ML, Boersma LJ, von Meyenfeldt MF, Voogd AC, et al. The changing role of axillary treatment in breast cancer: Who will remain at risk for developing arm morbidity in the future? *Breast.* 2015;24:543-7.
38. van der Heiden-van der Loo M, de Munck L, Sonke GS, van Dalen T, van Diest PJ, van den Bongard HJ, et al. Population based study on sentinel node biopsy before or after neoadjuvant chemotherapy in clinically node negative breast cancer patients: Identification rate and influence on axillary treatment. *Eur J Cancer.* 2015;51:915-21.
39. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H, Gilcrease M, Mittendorf EA, Bedrosian I, et al. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 2012;19:3177-84.
40. Kuerer HM, Newman LA, Fornage BD, Dhingra K, Hunt KK, Buzdar AU, et al. Role of axillary lymph node dissection after tumor downstaging with induction chemotherapy for locally advanced breast cancer. *Ann Surg Oncol.* 1998;5:673-80.
41. Canavese G, Dozin B, Vecchio C, Tomei D, Villa G, Carli F, et al. Accuracy of sentinel lymph node biopsy after neo-adjuvant chemotherapy in patients with locally advanced breast cancer and clinically positive axillary nodes. *Eur J Surg Oncol.* 2011;37:688-94.

42. Hunt KK, Yi M, Mittendorf EA, Guerrero C, Babiera GV, Bedrosian I, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy is accurate and reduces the need for axillary dissection in breast cancer patients. *Ann Surg.* 2009;250:558-66.
43. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy-systematic review and meta analysis. *Acad Radiol.* 2009;16:551-63.
44. van Deurzen CH, Vriens BE, Tjan-Heijnen VC, van der Wall E, Albrechts M, van Hilligersberg R, et al. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. *Eur J Cancer.* 2009;45:3124-30.
45. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. *Br J Surg.* 2006;93:539-46.
46. Sakorafas GH, Peros G, Cataliotti L, Vlastos G. Lymphedema following axillary lymph node dissection for breast cancer. *Surg Oncol.* 2006;15:153-65.
47. Donker M, Straver ME, Wesseling J, Loo CE, Schot M, Drukker CA, et al. Marking axillary lymph nodes with radioactive iodine seeds for axillary staging after neoadjuvant systemic treatment in breast cancer patients: the MARI procedure. *Ann Surg.* 2015;261:378-82.
48. Boughhey JC, Suman VJ, Mittendorf EA, Ahrendt GM, Wilke LG, Taback B, et al. Sentinel lymph node surgery after neoadjuvant chemotherapy in patients with node-positive breast cancer: the ACOSOG Z1071 (Alliance) clinical trial. *JAMA.* 2013;310:1455-61.







# Chapter 11

**Summary in Dutch / samenvatting in het Nederlands**



## Summary in Dutch / samenvatting in het Nederlands

Door de eeuwen heen en in het bijzonder de afgelopen decennia is de behandeling voor patiënten met borstkanker sterk veranderd, met als positief resultaat dat de overleving van deze categorie patiënten blijft toenemen. Een okselklierdissectie (het verwijderen van alle lymfeklieren in de oksel) gold jarenlang als een van de hoekstenen van de behandeling van borstkanker en er zijn nog steeds veel patiënten die in aanmerking komen voor deze chirurgische behandeling. Een groot nadeel van een okselklierdissectie is dat deze gepaard kan gaan met aanzienlijke hinder voor de patiënt. Na een okselklierdissectie kunnen patiënten voornamelijk last hebben van het opzwellen van de arm (lymfoedeem). Lymfoedeem van de arm treedt na een okselklierdissectie op bij 7% tot 77% van de patiënten. De grote spreiding is mede te verklaren door de verschillende manieren waarop lymfoedeem wordt gemeten en de verschillende definities voor lymfoedeem die in diverse onderzoeken worden gebruikt.

Enkele jaren geleden is er een techniek beschreven waarbij het lymfatische drainagepatroon vanuit de arm tijdens de operatie in de oksel met behulp van kleuringstechnieken kan worden onderscheiden van het lymfedrainage netwerk wat voortkomt vanuit de borst. Deze techniek wordt **axillary reverse mapping (ARM)** genoemd. De achtergrond van deze techniek is de anatomische ligging van het lymfatische drainagesysteem; zowel “borst”- als “arm”-lymfeklieren zitten in de oksel en deze zijn normaal gesproken tijdens een operatie niet te onderscheiden van elkaar. Het concept van de ARM procedure is het in kaart brengen van de lymfedrainage van de arm, zodat deze gedurende een okselklierdissectie gespaard kan worden. Dit gebeurt door middel van het inspuiten van bijvoorbeeld een blauwe kleurstof in de binnenzijde van de bovenarm. Hierdoor worden alle “arm”-lymfeklieren en onderlinge lymfebanen blauw en kunnen ze tijdens de operatie goed worden onderscheiden van de “borst”-lymfeklieren en banen (deze zijn dan niet blauw). Indien de hypothese klopt dat lymfoedeem na een okselklierdissectie wordt veroorzaakt door het verwijderen van de “arm”-lymfeklieren en de bijbehorende lymfebanen dan zou de kans op het ontstaan van lymfoedeem, door het sparen hiervan, wellicht verminderd kunnen worden zonder dat de oncologische veiligheid in het geding is.

**Hoofdstuk 2** is een overzicht van de chirurgische “okselbehandeling” bij patiënten met borstkanker in de afgelopen 20 jaar, in 10 verschillende ziekenhuizen, in het zuiden van Nederland. In deze studie worden duidelijke veranderingen beschreven in het behandelbeleid onder invloed van de publicatie van verschillende onderzoeken die de waarde van een okselklierdissectie ter discussie stellen. Het onderzoek had betrekking op de gegevens ruim 34.000 patiënten met borstkanker, die werden behandeld tussen januari 1993 en juli 2014.

De eerste afname in het aantal okselklierdissecties is te zien in de jaren negentig, na het invoeren van de schildwachtklierprocedure. De schildwachtklierprocedure omvat het opzoeken en verwijderen van de lymfeklier die als eerste het lymfevocht uit de borst ontvangt en dus ook eventuele tumorcellen die zich hebben losgemaakt uit de tumor. Indien deze lymfeklier geen uitzaaiing bevat is gebleken dat de andere (volgende) lymfeklieren eveneens niet zijn aangetast. Op deze wijze hoeven de andere lymfeklieren dus niet te worden verwijderd met een okselklierdissectie. Deze okselsparende chirurgische techniek werd in de tweede helft van jaren negentig in Nederland geïntroduceerd, waarna een duidelijke vermindering van het aantal okselklierdissecties werd waargenomen. Waar in 1993-1994 nog bij 88% van de borstkankerpatiënten een primaire okselklierdissectie werd verricht is dat in 2013-2014 gedaald naar 12%.

De tweede verandering in het behandelbeleid ten aanzien van de oksel is te zien na de publicatie van de ACOSOG Z0011 studie in 2011. Deze Amerikaanse multicentrische studie randomiseerde borstkankerpatiënten met één tot drie positieve schildwachtklieren aansluitend tussen ofwel een aanvullende okselklierdissectie ofwel een afwachtend beleid (geen okselklierdissectie). De achterliggende gedachte hiervoor was dat tijdens een aanvullende okselklierdissectie - die tot dan toe standaard werd uitgevoerd nadat in de schildwachtklier uitzaaiingen waren aangetroffen met als doel eventuele uitzaaiingen in andere okselklieren te verwijderen – in veel gevallen geen uitzaaiingen meer werden aangetroffen en dus achterwege kon worden gelaten. Na een mediane follow-up duur van 6,3 jaar werd geen verschil gevonden in totale- en ziektevrije overleving. In de jaren 2009-2010, voorafgaand aan publicatie van de ACOSOG Z0011 studie, werd bij 5% van de borstkankerpatiënten met een positieve schildwachtklier geen aanvullende okselklierdissectie verricht. Na de publicatie, in de jaren 2013-2014, werd een aanvullende okselklierdissectie bij 37% van de borstkankerpatiënten achterwege gelaten.

Een versterking van de trend tot het achterwege laten van een okselklierdissectie die werd waargenomen tijdens ons onderzoek was na het publiceren van de zeer recente resultaten van de AMAROS studie. In deze studie werd aanvullend op een positieve schildwachtklier, een aanvullende okselklierdissectie vergeleken met het bestralen van de oksel. De resultaten lieten geen verschil in overleving zien, maar wel een verschil in morbiditeit ter gunste van de okselbestraling. Reeds voor dat de resultaten van de AMAROS studie officieel werden gepubliceerd was er al een trend te zien, maar zeker na publicatie van de resultaten nam het aantal borstkankerpatiënten dat een okselklierdissectie onderging sterk af in vergelijking met de jaren daarvoor.

Hoofdstuk 3 is een weergave van een publicatie voor de Nederlandse medicus practicus over “axillary reverse mapping”. In dit hoofdstuk wordt deze nieuwe techniek geïntroduceerd en nader uitgelegd. Tevens worden de indicaties voor het gebruik van deze techniek, de effectiviteit en de leercurve besproken.

In hoofdstuk 4 wordt een overzicht gegeven over de tot nu toe gepubliceerde literatuur over “axillary reverse mapping”. Dit overzicht is ingedeeld in de volgende drie deelonderwerpen:

1) Technieken.

Er zijn verschillende technieken om de ARM procedure uit te voeren. In Nederland gebeurt dit door het inspuiten van een blauwe kleurstof maar in Japan gebeurt dit middels een fluorescerende stof die waar te nemen is met een speciale (‘near infra-red’) camera. Er zijn ook chirurgen die gebruik maken van een radioactieve stof die ze tijdens de operatie opsporen met een gamma-probe. Ook enkele studies zijn verricht waarbij bovengenoemde technieken worden gecombineerd.

2) Veiligheid.

Bij welke borstkankerpatiënten is het veilig om de “arm”-lymfeklieren te laten zitten, wetende dat er ook borstkankerpatiënten zijn bij wie er toch uitzaaiingen zijn gevonden in de “arm”-lymfeklieren?

3) Effectiviteit.

Er is literatuuronderzoek gedaan naar studies waarbij het effect van het selectief sparen van de “arm” lymfeklieren en de bijbehorende lymfebanen tijdens een okselklierdissectie op het ontstaan van postoperatieve lymfoedeem is beschreven.

Uit de bestudeerde literatuur kwam naar voren dat het zowel met de blauwe kleurstof als met een fluorescerende stof mogelijk is om de lymfeklieren van de “arm” en “borst” met hun bijbehorende lymfebanen goed te onderscheiden. Met de derde manier, het inspuiten van een radioactieve stof en deze daarna op te zoeken met een gamma-probe, bleek het wel mogelijk om de lymfeklieren te onderscheiden, maar konden lymfebanen niet worden opgespoord en tevens kon er geen onderscheid worden gemaakt tussen de verschillende lymfebanen. De conclusie op basis van de beschikbare literatuur is dat het wellicht beter is om de blauwe kleurstof of de fluorescerende stof te gebruiken voor de ARM procedure, omdat het belangrijk is om zowel de lymfeklieren als de bijbehorende lymfebanen goed te kunnen onderscheiden. In Nederland gebruiken we de blauwe kleurstof omdat we er al ruime ervaring mee hebben bij het uitvoeren van de schildwachtprocedure, het is een veilig gebleken kleurstof welke bovendien goedkoper is dan een fluorescerende stof (waar ook nog een speciale camera voor nodig is).

In de huidige literatuur wordt de ARM procedure bij verschillende groepen borstkankerpatiënten beschreven. Om een uitspraak te doen over de oncologische veiligheid van de ARM procedure is er een onderscheid gemaakt tussen de volgende drie patiëntengroepen;

1. Patiënten bij wie de schildwachtklieprocedure en de ARM procedure tegelijkertijd werden uitgevoerd (SLNB patiënten).
2. Patiënten met de indicatie voor het uitvoeren van een okselklierdissectie na een verwijderde positieve schildwachtklie (SLN+ patiënten).
3. Patiënten met de indicatie voor het uitvoeren van een okselklierdissectie op basis van een positieve punctie uit een verdachte lymfeklie (CPN+ patiënten).

Uit de literatuur kwam naar voren dat er nog nooit uitzaaiingen in “arm”-lymfeklieren zijn gevonden bij SLNB patiënten die een schone schildwachtklie, dat wil zeggen een schildwachtklie zonder uitzaaiingen, hadden.

Bij SLN+ patiënten zijn incidenteel wel positieve “arm”-lymfeklieren beschreven. Dit waren dan wel altijd lymfeklieren die zowel als schildwachtklie fungeerde maar ook als de “arm” lymfeklie werden gezien. De conclusie op basis van de beschikbare literatuur was daarom dat het veilig is om de “arm”-lymfeklieren te sparen bij SLN+ patiënten, indien vast staat dat dit niet dezelfde lymfeklieren zijn als de schildwachtklie.

Voor de laatste groep, de CPN+ patiënten, kwam uit de literatuur naar voren dat tussen 0% en 60% van deze patiënten positieve “arm”-lymfeklieren heeft. Het is niet de bedoeling om bij patiënten lymfeklieren te sparen waarin uitzaaiingen zitten en daarom is er een verdere sub-analyse van deze groep patiënten nodig. Hier wordt later in **hoofdstuk 8** en **9** dieper op in gegaan.

De laatste vraagstelling van het review in hoofdstuk 4 was of er verschil is in de incidentie van lymfoedeem tussen de patiënten met een standaard-okselklierdissectie en een ARM-okselklierdissectie, waarbij de “arm”-lymfeklieren zijn gespaard maar wel alle “borst”-lymfeklieren zijn verwijderd. Omdat er nog maar weinig onderzoek is gepubliceerd waarbij dit is onderzocht, en er geen resultaten van gerandomiseerde studies bekend waren, kon hierover geen uitspraak worden gedaan. Wel moet worden opgemerkt dat zeer recent, na publicatie van dit hoofdstuk, een Chinese studie is verschenen waarin naar voren kwam dat een okselklierdissectie met behulp van de ARM procedure minder lymfoedeem veroorzaakt.

In **hoofdstuk 5** is het ontwerp beschreven van de ARM-studie, een gerandomiseerde multicenter studie naar de relevantie van de ARM procedure bij borstkankerpatiënten.

De ARM-studie omvat een randomisatiestudie en een registratiestudie. Borstkankerpatiënten met een indicatie voor een aanvullende okselklierdissectie (op basis van een positieve schildwachtklie) komen in aanmerking voor de randomisatiestudie. In de

randomisatiestudie loten de patiënten tussen een standaard okselklierdissectie en een ARM-okselklierdissectie.

Patiënten met een directe indicatie voor een okselklierdissectie op basis van een klinisch positieve oksel komen in aanmerking voor de registratiestudie. Bij patiënten in de registratiestudie wordt altijd een standaard okselklierdissectie verricht, maar hierbij worden de “arm”-lymfeklieren wel zichtbaar gemaakt door middel van de ARM procedure en apart verwijderd en geanalyseerd op de aanwezigheid van eventuele uitzaaingen.

De primaire uitkomstmaat van de randomisatiestudie is de aanwezigheid van borstkanker gerelateerd lymfoedeem. De secundaire uitkomstmaten zijn onder andere postoperatieve complicaties (pijn, tintelingen, gevoelloosheid en verlies van mobiliteit van de arm/schouder), kwaliteit van leven en terugkeer van borstkanker in de oksel. Naast een uitgangsmeting zullen er op zes, 12 en 24 maanden na de procedure metingen worden verricht. Zowel patiënten als diegenen die de metingen uitvoeren weten niet welke methode (al/of niet sparen van de ARM lymfeklieren) is uitgevoerd. Alle patiënten hebben namelijk de blauwe verkleuring op de bovenarm en hetzelfde litteken. Lymfoedeem zal gemeten worden door middel van de waterverplaatsingstechniek (met behulp van de Bravometer; voor een foto hiervan kijk bij hoofdstuk 6) en het meten van de omtrek van de arm (met behulp van een centimeter). De resterende metingen waaronder andere kwaliteit van leven, zal worden gedocumenteerd met behulp van een gestandaardiseerde vragenlijst speciaal ontwikkeld voor borstkankerpatiënten.

In **hoofdstuk 6** hebben we de betrouwbaarheid en de reproduceerbaarheid bepaald van de Bravometer die in de ARM studie gebruikt wordt om lymfoedeem te meten. Tevens is tijdens dit onderzoek onderzocht of de watertemperatuur dan wel de omgevingstemperatuur van invloed zijn op het volume van de arm. Het is belangrijk om een betrouwbare en reproduceerbare manier van meten te gebruiken omdat het gebruik van verschillende meetmethoden in de verschillende gepubliceerde onderzoeken één van de redenen is voor de grote variatie in de gerapporteerde lymfoedeem (7% tot 77%) na een okselklierdissectie.

In dit onderzoek hebben we door drie verschillende verpleegkundig specialisten, bij tien verschillende arts-assistenten (vijf mannen en vijf vrouwen), het volume van de arm laten meten met behulp van de Bravometer. Dit gebeurde elke dinsdag tussen de middag, drie weken achter elkaar. De resultaten van dit onderzoek toonden aan dat de Bravometer een zeer betrouwbaar meetinstrument is en dat het niet uitmaakt wie de meting uitvoert. Verder had in deze studie zowel temperatuur van het water als van de omgeving geen invloed op het volume van de arm.



In **hoofdstuk 7** beschrijven we onze visie over de plaats van de ARM procedure in een tijdperk van veranderende inzichten met betrekking tot de chirurgische behandeling van de oksel. De AMAROS studie heeft bestraling van de oksel vergeleken met een standaard okselklierdissectie en de resultaten van deze studie suggereren dat het bestralen van de oksel oncologisch even veilig is en dat het minder lymfoedeem veroorzaakt – weliswaar gemeten met slechts het meten van de armomtrek waarbij onderzoekers wisten welke behandeling de patiënt had ondergaan, in vergelijking met standaard okselklierdissectie. Echter, naast lymfoedeem kan bestraling ook leiden tot functionele schouderklachten en nadelige effecten hebben op andere aangrenzende weefsels en organen. Het selectief sparen van “arm”-lymfklieren en de bijbehorende lymfebanen met behulp van de ARM procedure tijdens een okselklierdissectie resulteert mogelijk in een veel lagere kans op lymfoedeem dan na een standaard okselklierdissectie en mogelijk ook tot minder morbiditeit dan radiotherapie.

In **hoofdstuk 8** beschrijven we de resultaten van een retrospectief onderzoek bij borstkankerpatiënten met een indicatie voor een primaire okselklierdissectie. Dit zijn patiënten bij wie een okselklierdissectie noodzakelijk geacht werd vanwege een positieve punctie uit een verdachte lymfeklier (CPN+ patiënten, zoals eerder beschreven). In dit onderzoek is gekeken hoe vaak de “arm”-lymfeklieren uitzaaiingen bevatten bij deze groep patiënten, van wie een deel wel en een deel geen chemotherapie heeft ontvangen voorafgaand aan de borst- en okseloperatie.

De studiepopulatie bestond uit 98 borstkankerpatiënten (bij wie de ARM procedure is geslaagd), van wie er 79 (81%) chemotherapie hadden gekregen voorafgaand aan de okselklierdissectie en de overige 19 (19%) patiënten geen chemotherapie. In de laatstgenoemde groep zagen we dat er bij zeven van de 19 patiënten (37%) uitzaaiingen werden gevonden in de “arm”-lymfeklieren maar dat van de 79 patiënten die van te voren behandeld chemotherapie hadden gehad er slechts 13 (17%) uitzaaiingen in de “arm”-lymfeklieren hadden. De resultaten van dit onderzoek suggereren dat sommige CPN+ patiënten na voorbehandeling met chemotherapie in aanmerking lijken te komen voor de ARM procedure met vervolgens sparen van de ARM klieren. Het is echter nog niet duidelijk welke patiënten dat precies zijn.

In **hoofdstuk 9** beschrijven we een vervolgonderzoek op hoofdstuk 8 waarbij we retrospectief hebben gekeken of we met behulp van MRI-onderzoek van de borst, dat wordt uitgevoerd na de chemotherapie (dus voorafgaand aan de okselklierdissectie), uitspraken kunnen doen over de kans op uitzaaiingen in de “arm”-lymfeklieren. De studiepopulatie van dit onderzoek bestond uit 98 CPN+ patiënten die voorafgaand aan de okselklierdissectie chemotherapie hadden gekregen. De patiënten werden ingedeeld in een groep van patiënten waarbij op basis van MRI bevindingen geen verdenking meer bestond op uitzaaiingen in de oksel lymfeklieren na chemotherapie (RAD- groep) en een groep patiënten bij wie nog steeds verdenking bestond op

uitzaaiingen in de oksel lymfeklieren na chemotherapie (RAD+ groep). Aanwezigheid van verdachte oksel-lymfeklieren op borst MRI na voorbehandeling met chemotherapie werd bepaald door twee ervaren radiologen met borstkanker als aandachtsgebied. Hun bevindingen werden gecorreleerd aan de histopathologische bevindingen. De resultaten van deze studie toonden aan dat er een significant verschil was in het aantal patiënten met uitzaaiingen in de “arm”-lymfeklieren tussen beide groepen. In de RAD- groep hadden slechts vijf van de 64 patiënten (7.8%) uitzaaiingen in de “arm” lymfeklieren en in de RAD+ groep waren dit er tien van de 34 (29.4%). Uit deze studie kunnen we concluderen dat de MRI die wordt gemaakt na de voorbehandeling met chemotherapie en dus voor de okselklierdissectie, eventueel gebruikt kan worden om nog nauwkeuriger CPN+ patiënten te identificeren die mogelijk een ARM-okselklierdissectie kunnen ondergaan in plaats van een standaard okselklierdissectie.